

IRSTI: 76.03.43, 34.27.51

A.D. MASSIRBAYEVA¹, S.D. ZHANTLESSOVA¹, M.B. YERDENBEKOVA¹,
T. DOOLOTKELDIEVA², A.K. SADANOV¹, B.B. BAIMAXANOVA¹, I.A. RATNIKOVA¹,
S.E. ORAZIMBET¹, E.J. SHORABAEV¹

¹Research and Production Center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan

²Kyrgyz-Turkish Manas University, Bishkek, Kyrgyzstan

*e-mail: masirbaeva.aigerim@mail.ru

THE ROLE OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF INTESTINAL INFECTIONS

doi:10.53729/MV-AS.2024.01.07

Abstract

Numerous studies have proven the effectiveness of probiotics in the treatment and prevention of intestinal infections and many other diseases. The main mechanisms of action of probiotics are explained. The use of probiotics to improve gut health has been recommended for many years. Probiotics are traditionally defined as viable microorganisms that, when ingested, have a beneficial effect on the prevention and treatment of certain pathological conditions. The article analyzes the feasibility of using probiotics for the treatment of intestinal infections and other diseases. The properties of probiotics are characterized by the proven ability to treat intestinal infections, which characterizes probiotics as an immunotropic agent and distinguishes them from other immunostimulating, immunomodulatory drugs.

Keywords: probiotics, microflora, intestinal infections.

Probiotics are defined as living microorganisms that, when used, have obvious benefits for the health of the macroorganism or prevent certain painful conditions [1]. The use of probiotics should be based on carefully conducted double-blind, placebo-controlled clinical trials. Inflammation and infection in the human body are often accompanied by an imbalance of the intestinal microflora, which can cause chronic inflammatory processes and dysfunction of the intestinal barrier. Probiotic bacteria can counteract the inflammatory process by stabilizing the intestinal microbial environment and the normal functioning of the intestinal epithelial barrier, as well as enhancing the degradation of enteral antigens and altering their immunogenicity. Another explanation for the effect of stabilizing the intestine with probiotics may be an improvement in the immunological barrier of the intestine. Thus, modification of the intestinal flora in order to increase the predominance of specific non-pathogenic bacteria and, thus, changes in the intestinal environment can be used as an alternative to achieve preventive or therapeutic effects in intestinal infectious inflammatory conditions [2].

Different types of microorganisms have different effects on the gastrointestinal system, primarily due to their individual ability to attach and interact with intestinal epithelial and immune cells. Therefore, studies on the selection of probiotic microorganisms should be species-specific. Currently, criteria have been established for the selection of microorganisms included in probiotics (Table 1). [3]

The most thoroughly studied probiotic microorganisms include certain types of lactobacilli, bifidobacteria, streptococcus and yeast *Saccharomyces*. Probiotics can be taken either periodically for specific therapeutic or preventive indications, or regularly, on a daily basis, depending on the environment and the desired result. They can be prescribed as a medicine or dietary supplement, and can also be included in foods such as yogurt or cheese.

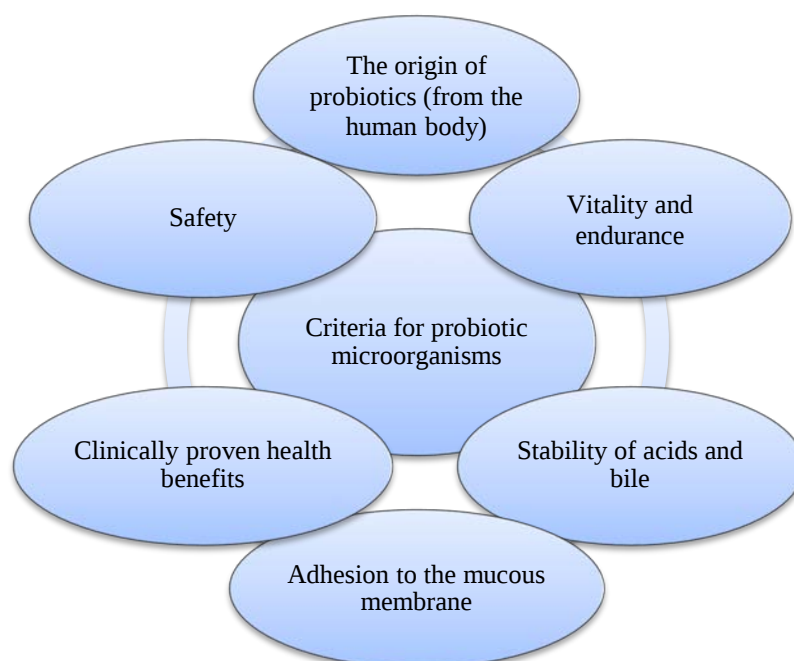


Figure 1- Criteria for probiotic microorganisms

Previously, the main conditions for the use of probiotics were considered to be non-pathogenicity and non-toxicity of microorganisms, as well as providing strains with favorable conditions in the body for food processing. In the future, the selection criteria were revised and expanded. Currently, to include healthy intestinal microflora or human mucous membranes as the main source of new probiotic strains, survival in the intestine, preservation of stability of composition and vital activity, and stability of acid and bile are also necessary.

The use of probiotics is complemented by the concept of prebiotics. Most of the prebiotics used are carbohydrate substrates that have the ability to stimulate and activate components of the normal intestinal microflora, which has a beneficial effect on the health of the macroorganism by altering the properties of the normal microflora.

The most thoroughly studied indications for the use of probiotics include the treatment or prevention of gastrointestinal infections. These include viral enteritis, some forms of bacterial enterocolitis, diarrhea caused by *Clostridium difficile*, bacterial toxigenic diarrhea, giardiasis, and non-specific or heterogeneous infections such as traveler's diarrhea and diarrhea associated with acquired human immunodeficiency syndrome (AIDS).[5]

Several studies have shown that *Lactobacillus* GG (LGG) reduces the duration and severity of viral diarrheal diseases [6,7].

It was found that *Bifidobacterium longum* and *Streptococcus thermophiles* reduce the incidence of hospital diarrhea when added to baby food in a hospital setting [8]. In this study, LGGs were prescribed to children at the onset of diarrheal disease, which led to a shorter duration of diarrhea, a lower likelihood of prolonged course, and faster discharge from the hospital [9].

In the research of Matsuzaki T. et al. *Lactobacillus casei* Shirota, first studied in Japan and found in the yogurt drink Yakult, has been shown to shorten the duration of rotavirus diarrhea when taken with standard medications [10]. *Lactobacillus casei* Shirota has also been tested in vitro and in animals for allergic reactions and diabetes. However, it is the only probiotic that has demonstrated clinical evidence in preventing recurrence of tumor formation in human studies of uterine and superficial bladder cancer [11]. There have been other suggestions that probiotics have a mechanism for reducing cancer risk. This was demonstrated by a study showing that the administration of LGG inhibits bacterial enzymes such as glucuronidase, which is involved in the synthesis of colon carcinogens [12]. Probiotics also seem to be effective in preventing viral

diarrhea. The rate of diarrhoeal diseases in kindergartens decreased in studies in both Finland and Brazil, when children were regularly injected with LGG [13]. A Peruvian study demonstrated a decrease in the incidence of diarrheal diseases in home-fed infants, but this effect was not observed in breastfed infants [14].

It has previously been proven that *Saccharomyces boulardii* is effective in the treatment of acute diarrhea in adults and when added to an oral rehydration solution for children [15]. It has also been used to treat infectious diarrhea associated with AIDS [16]. More recently, *L. reuteri* and *L. acidophilus* have been found to reduce the secretion of *Cryptosporidium parvum* oocytes from the intestine in mice with immunodeficiency [17]. LGG appears to be relatively ineffective in the treatment of bacterial diarrhea; however, Sepp et al. [18] demonstrated some efficacy in the treatment of children with shigellosis compared with treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole. The dose-dependent effect of *Lactobacillus reuteri* on rotavirus diarrheal diseases has been shown. Other animal studies have been conducted with this bacterium to study intestinal infections, inflammation and immune response, but specific strains have not been identified, making it difficult to assess the reliability of the results for human health. *Saccharomyces boulardii* has been shown to be highly effective in the treatment of diarrhea associated with *Clostridium difficile* in a number of large, well-controlled clinical trials [19]. LGG appears to have comparable effects, although studies are preliminary at the moment [20].

Lactobacillus GG reduced the risk of antibiotic-related diarrhea in children by about 75% in two separate placebo-controlled studies conducted in the United States of America [21]. The preventive benefits in these studies were striking, especially in children treated with beta-lactam antibiotics such as amoxicillin. *Saccharomyces boulardii* has also demonstrated a beneficial effect in the prevention of antibiotic-related diarrhea in adults [22]. It is shown that as *S. boulardii* and LGG significantly reduce the risk of diarrhea in adults by about 50% [23].

Inflammatory diseases of the gastrointestinal tract have been studied to a much lesser extent, but they appear to be potential candidates for probiotic therapy. The obvious one is idiopathic inflammatory bowel disease, i.e. Crohn's disease or ulcerative colitis. In studies by Madsen KL et al. *Lactobacillus reuteri* has been found to normalize the appearance of lactobacilli of the colon in mice with an interleukin-10 gene deficiency, reducing the number of translocated bacteria and preventing colitis [24].

Lactobacillus plantarum 299v was found to reduce the severity of inflammatory changes in the intestine in experimental animals after administration of methotrexate [25]. These animal studies and individual reports on the benefits of certain probiotics, including *L. plantarum* 299v and LGG, have led to the development of clinical protocols [26].

The normal intestinal microflora is a metabolically active, but not yet fully explored, body defense center. The formation of a normal flora provides the host with the most serious antigenic load with a strong stimulating effect for the maturation of lymphoid tissue associated with the intestine. Although bacteria are distributed throughout the intestine, the main concentration of microorganisms and metabolic activity are found in the large intestine [27]. It is known that the oral cavity is home to a complex microflora consisting of facultative and strict anaerobes, including streptococci, bacteroids, lactobacilli and yeast. The upper parts of the intestine (stomach, duodenum and small intestine) have a sparse microflora with a content of up to 105 colony-forming units / ml.

Microbial colonization begins immediately after birth [27]. The vaginal and intestinal flora of the mother is a source of bacteria that colonize the intestines of the newborn. Colonization is also determined by contact with the environment. At this stage, the dominant strains are facultative anaerobes such as *Enterobacteria*, *E. coli* and *Lactobacilli*. Diet can have a significant effect on the composition and activity of the intestinal microflora. It is believed that breastfed infants are naturally dominated by bifidobacteria, while artificially fed infants have a more complex microflora profile similar to adults, with enterobacteria, lactobacilli, bacteroids, clostridium, bifidobacteria and streptococcus [28]. After weaning, the composition of the microflora gradually changes, becoming similar to the composition of the microflora of an adult.

The gastrointestinal barrier controls the transport of antigens in the intestine. The integrity of the intestinal mucosa protection depends on a number of factors both in the intestinal lumen and in the mucous membrane. As a rule, these factors limit colonization by pathogens, eliminate foreign antigens that have penetrated the mucous membrane, and regulate antigen-specific immune responses [29]. To cause infection or inflammation, the antigen must bypass the protective mechanisms of the intestine.

Most of the antigens encountered are already processed upon contact with the surface of the mucous membrane. Proteases of intestinal bacteria destroy the antigenic structure, which is an important step in introducing sensitivity to food antigens. Regulatory processes in the intestinal immune response occur in various lymphoid compartments of the intestine: mesenteric lymph nodes, Peyer's plaques, isolated lymphatic follicles and isolated T-lymphocytes in the epithelium and its own plate, as well as in secretory areas. Secretory IgA antibodies in the intestine are part of the overall immune system of the mucous membranes, which includes the respiratory tract, lacrimal, salivary and mammary glands. Consequently, the immune response initiated in the lymphoid tissue associated with the intestine can affect immune responses on other mucosal surfaces. Oral tolerance consists in immunological hyperactivity to intestinal antigens, which is a distinctive feature of intestinal immune regulation [30]. It is believed that the mechanisms of oral tolerance are applicable not only to food antigens, but also to the local microflora. Tolerance is mediated by suppression of the lymphocyte response and clonal deletion and/or anergy at the periphery. Two specific populations of regulatory lymphocytes have been identified: regulatory T lymphocytes and T helper cells [27]. They function by producing suppressive cytokines, including interleukin 10 and transforming growth factor. It has been suggested that one of the main mechanisms by which lymphoid tissue associated with the intestine maintains homeostasis is local regulation by cytokines. This homeostasis allows to maintain tolerance to the massive effects of antigens encountered by the intestinal tract: oral tolerance to food antigens and healthy interactions between the resident intestinal microflora and the epithelium. Homeostasis requires effective intestinal barrier functions and epithelial integrity [31].

The demonstration that antigen transport is enhanced in the absence of intestinal microflora indicates that intestinal microflora is an important component of the intestinal protective barrier. The initial formation of the composition of the intestinal microflora is considered a key factor determining the development of normal intestinal barrier functions [32]. By influencing the development of intestinal-associated lymphoid tissue at an early age, the intestinal microflora directs the regulation of systemic and local immune response, including hyperactivity to antigens derived from microorganisms and food products.

The role of intestinal microflora in inducing tolerance to oral administration of antigens has been studied in experimental mice deprived of natural microflora. Unlike control animals, these individuals had a decreased tendency to a systemic immune response, for example, the production of IgE antibodies, with oral administration of the antigen. The decrease in oral tolerance was the result of a lack of intestinal flora. The deviant IgE response could be corrected by restoring the microflora at the neonatal stage, but not at a later age [33]. Colonization was associated with the maturation of humoral immune mechanisms, especially circulating cells secreting IgA and IgM, which reflects the dependence of the regulation of the immune response of the mucous membrane on the normal intestinal microflora [34].

In some inflammatory conditions associated with the intestine, the interaction of a healthy host with microbes is disrupted, and inflammation is accompanied by an imbalance of the intestinal microflora in such a way that resident bacteria can induce an immune response.

Duchamp and his colleagues [35] have shown that healthy people are tolerant to their own microflora, and that such tolerance is impaired in patients with inflammatory bowel diseases. Changes in the intestinal microflora have been reported in patients with rheumatoid arthritis and allergic diseases, suggesting that the normal intestinal microflora is an ecosystem that reacts to inflammation in the intestine and other parts of the human body.

Preliminary data from human studies indicate a dependence on intestinal microflora and impaired regulation of the immune response to their antigenic structures in the development of inflammatory conditions associated with the intestine, ranging from allergies to autoimmune and inflammatory diseases [36].

Modification of the intestinal microflora is a relatively new method of treating gastrointestinal disorders. Probiotic therapy with proven health effects is a new approach. Ingestion of large amounts of viable bacteria requires a safety guarantee. Currently used probiotics are evaluated as safe for use in fermented foods, but in general, the safety assessment of microbiological food additives is not well developed [37].

Some studies suggest that the intestine is a source of diseases caused by bacteria that usually live in the intestinal lumen but sometimes translocate through the intestinal epithelium [38]. Since more adhesive strains have been selected for use as probiotics, the ability to survive in gastric conditions and adhere to the intestinal epithelium may entail a risk of translocation. Translocation may increase due to intestinal barrier dysfunction caused by inflammation. However, effective probiotics may have properties that counteract epithelial damage and therefore reduce the risk of translocation.

An acceptable source is the normal intestinal microflora of a healthy person. Probiotics are selected from representatives of the normal healthy intestinal microflora, most of which belong to lactobacilli or bifidobacteria. Bifidobacteria and lactic acid bacteria rarely cause diseases as a result of translocation, and their safety indicators in fermented dairy products, vegetables, and cereals are excellent. Their natural presence on all surfaces of human mucous membranes also indicates their safety.

Probiotics provide ample opportunities for the treatment of gastrointestinal diseases. Although the number of probiotic microorganisms studied is still small, research in this direction is actively underway, and it is likely that many new probiotics with various therapeutic benefits will soon be discovered. Obviously, their use should be regulated by carefully conducted double-blind, placebo-controlled clinical trials on specific types of organisms.

As knowledge about probiotics improves, more attention needs to be paid to properly ensuring the delivery of species-specific living organisms.

Recent studies have expanded the definition of probiotics, as it has been shown that genetically modified microbes and non-viable microbes can equally have such potential. However, normalization of the properties of an unbalanced local microflora by specific strains of healthy intestinal microflora is the justification for probiotic therapy. Oral administration of probiotics has been shown to strengthen various intestinal defenses: immune isolation, immune elimination, and immune regulation. Probiotics also stimulate the body's nonspecific resistance to microbial pathogens and thus help in their destruction. The current use of probiotics is to reduce the risk of diseases associated with intestinal barrier dysfunction. The probiotic properties of the strains vary; different bacteria or their modifications, as well as components, have certain areas of adhesion, immunological effects and different effects on healthy and inflamed mucous membranes. In the future, such specific properties of probiotics can be used in the development of preventive and therapeutic measures specific to specific diseases.

Funding

The work was carried out within the framework of program-targeted funding of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (IRN BR21882248 «Development and organization of original domestic medicines production according to GMP standards» (2023-2025).

References:

1 Vanderhoof J.A. (ed) Probiotics, Prebiotics and Child Health: Where are We Going? *Journal of International Medical Research*, 2000, 95 : 1–27 (doi.org/10.1177/147323000403200201)

- 2 Kaila M., Isolauri E., Sepp E., et al. Fecal recovery of a human *Lactobacillus* strain (ATCC 53103) during dietary therapy of rotavirus diarrhea in infants. *Bioscience Microflora* 1998 V 17(2), 149-151. (jstage.jst.go.jp/article/bifidus1996/17/2/17_2_149/_pdf/-char/ja)
- 3 Rautanen T. E., Vesikari T. Management of acute diarrhea with low osmolarity oral rehydration solutions and *Lactobacillus* GG. *Arch Dis Child*. 1998 Aug; 79(2):157-60. (doi:10.1136/ad.79.2.157)
- 4 Ya-Ting Li, Hong Xu, Jian-Zhong Ye, Wen-Rui Wu, Ding Shi, Dai-Qiong Fang, Yang Liu, Lan-Juan Li Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in treatment of acute pediatric diarrhea: A systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* . 2019 Sep 7;25(33):4999-5016. (doi:10.3748/wjg.v25.i33.4999.)
- 5 Oberhelman R.A., Gilman R.H., Sheen P., et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* . 1999 Jan;134(1):15-20. (doi:10.1016/s0022-3476(99)70366-5)
- 6 Vanderhoof J.A. Probiotics and intestinal inflammatory disorders in infants and children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2000 Feb 30 2:34-8 (doi: 10.1097/00005176-200000002-00006)
- 7 Guandalini S. Probiotics in the treatment of diarrheal disease in children. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2011 November/December, 45:149-153 (doi.org/10.1097/mcg.0b013e3182257e98)
- 8 Saavedra J.M., Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994, 344:1046–1049. (doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91708-6)
- 9 Guandalini S., Pensabene L., Zikri M.A., et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 30(1): 54-60,. (doi.org/10.1097/00005176-200001000-00018)
- 10 Matsuzaki T. Immunomodulation by treatment with *Lactobacillus casei* strain Shirota. *International Journal of Food Microbiology* 1998 May 26, V 41(2):133-140 (doi.org/10.1016/s0168-1605(98)00046-4)
- 11 Aso Y., Akaza I.I., Kotake T., et al. Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a doubleblind trial. *The BLP Study Group. Eur Urol* 1995, 27:104–109. (doi.org/10.1159/000475138)
- 12 Goldin B.R., Gualtieri L.J., Moore R.P. The effect of *Lactobacillus* GG on the initiation and promotion of DMH-induced intestinal tumors in the rat. *Nutr Cancer* 1996, 25:97–204. (doi.org/10.1080/01635589609514442)
- 13 Hatakka K., Savilahti E., Saxelin M., et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001; 322 (doi.org/10.1136/bmj.322.7298.1327)
- 14 Sheen P., Oberhelman R.A., Gilman R.H., et al. Short report: a placebocontrolled study of *Lactobacillus* GG colonization in one- to three-year-old Peruvian children. *Am J Trop Med Hyg* 1995, 52:389–392. (doi.org/10.4269/ajtmh.1995.52.389)
- 15 Chapoy P. Treatment of acute infantile diarrhea: Controlled trial of *Saccharomyces boulardii*. *Ann Pediatr (Paris)* 1985, 32:561–563. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3896108/)
- 16 Saint-Marc T., Blehaut H., Touraine J.L. AIDS-related diarrhea: a double blind trial of *Saccharomyces boulardii*. *Semaine Des Hopitaux* 1995, 71:735–741. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11362510/)
- 17 Alak J.I., Wolf B.W., Mdurvwa E.G., et al. Supplementation of *Lactobacillus reuteri* or *L. acidophilus* reduced intestinal shedding of *cryptosporidium parvum* oocysts in immunodeficient C57BL/6 mice. *Cell Mol Biol* 1999, 45:855–863. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10541481/)
- 18 B. R. Goldin and S. L. Gorbach Developing Probiotics as Food and Drugs: Scientific and Regulatory Challenges. *Oxford University Press* Feb. 1, 2008, V46(2) 96-100 (jstor.org/stable/40307433)
- 19 McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., et al. A randomized placebocontrolled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994, 271:1913–1918 (dx.doi.org/10.1001/jama.271.24.1913)
- 20 Gorbach S.L., Chang T-W, Goldin G. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus* GG. *Lancet* 1987, 2:1519. (doi.org/10.1016/s0140-6736(87)92646-8)
- 21 Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *The Journal of Pediatrics* 1999, 135:564–568. (doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70053-3)

- 22 McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., et al. Prevention of β -lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 1995, 90:439–448. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7872284)
- 23 Kollaritsch H.H., Kremsner P., Wiedermann G, et al. Prevention of traveler's diarrhea: comparison of different non-antibiotic preparations. *Trav Med Int* 1989, 9–17. (epistemonikos.org/en/documents/48dcb727175962d03a2d93c03aaac160633c6e3a)
- 24 Madsen K.L., Doyle J.S., Jewell L.D., et al. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999, 116:1107–1114. (doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70013-2)
- 25 Pedone C.A., Bernabeu A.O., Postaire E.R., et al. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhea in children attending day care centers. *Int J Clin Pract* 1999, 53:179–184. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10665128/)
- 26 Di Benedetto L.; Raia V.; Pastore A.; Albano F.; Spagnuolo M.; De Vizia B.; Guarino A. *Lactobacillus casei* strain GG and adjunctive treatment to children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 1998, 26:542. (journals.lww.com/jpgn/fulltext/1998/05000/lactobacillus_casei_strain_gg_as_adjunctive.33.aspx)
- 27 Benno Ju., Micuoka T. Razvitie mikroflory kishhechnika u cheloveka i zhivotnyh. *Russkij Medicinskij Zhurnal «RMZh»* 1986; 5:13-25. (rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Znachenie_probiotikov_i_prebiotikov_v_regulyacii_kishhechnoy_mikroflory/)
- 28 N.I. Ursova. Probioticheskie shtammy laktobacill kak faktor kompleksnoj terapii i profilaktiki raznyh sostojanij i zabolevanij u detej. *Farmateka* 2014; 11: 61-7. (pharmateka.ru/ru/archive/article/29823)
- 29 Metel'skij S.T. Izuchenie pishhevarenija i vsasyvanija v klinike. *Poliklinika* 2014 1 3-9. (elibrary.ru/item.asp?id=21631534)
- 30 Vajner H.L., Van Ris E.P. Tolerantnost' slizistoj obolochki. *Immunoleptik* 1999;69:3–4. (ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1867676/pdf/v050pii054.pdf)
- 31 Tynkkynen S, Singh K, Varmanen P: Vancomycin resistance factor in *Lactobacillus rhamnosus* GG in relation to enterococcal Vancomycin resistance (van) genes. *Int J Food Microbiol* 1998, 41:195–204. (doi.org/10.1016/s0168-1605(98)00051-8)
- 32 Huper L.V., Vong M.H., Telin A. i dr. Molekuljarnyj analiz vzaimootnoshenij kommensal'nyh mikroorganizmov-hozjaev v kishhechnike. *Nauka* 2001;291:881–4. (doi.org/10.1126/science.291.5505.881)
- 33 Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA: Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit Rev Food Sci Nutr* 1999, 38:13–126. (doi.org/10.1080/10408699991279187)
- 34 . Grenlund M.M., Lehtonen O.P., Jeerola E. i dr. Narushenija kishhečnoj mikrobioty u detej, rozhdenij putem kesareva. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie*. 2021. 9(2): 24-32. (https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-24-32)
- 35 . Djushman R., Kajzer I., German Je. i dr. Tolerantnost' sushhestvuet k rezidentnoj kishhečnoj flore, no narushaetsja pri aktivnom vospalenii kishhechnika zabolevanie (VZK). *Klinicheskij opyt Immunol* 1995; 102: 448-55. (doi.org/10.1111/j.1365-2249.1995.tb03836.x)
- 36 Kaila M, Isolauri E, Soppi E, et al.: Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992, 32:141–144. (doi.org/10.1203/00006450-199208000-00002)
- 37 Jung LK: *Lactobacillus* GG augments the immune response to typhoid vaccination: a double-blinded, placebo-controlled study. *FASEB J* 1999, 13: A872. (eurekamag.com/research/035/205/035205630.php)
- 38 MacFie J, O'Boyle C, Mitchell C, et al. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut* 1999;45:223–8 (doi.org/10.1136/gut.45.2.223)

А.Д. МАСИРБАЕВА¹, С.Д. ЖАНТЛЕСОВА¹, М.Б. ЕРДЕНБЕКОВА¹,
Т. ДООЛОТКЕЛЬДИЕВА², А.К. САДАНОВ¹, Б.Б. БАЙМАХАНОВА¹,
И.А. РАТНИКОВА¹, С.Э. ОРАЗЫМБЕТ¹, Е.Ж. ШОРАБАЕВ¹

¹Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы, Алматы, Қазақстан

²Қырғыз-Түрік Университеті Манас, Бішкек, Қырғызстан

*e-mail: masirbaeva.aigerim@mail.ru

ПРОБИОТИКТЕРДІҢ ІШЕК ИНФЕКЦИЯЛАРЫН ЕМДЕУДЕГІ РӨЛІ

Түйін

Көптеген зерттеулер пробиотиктердің ішек инфекцияларын және басқа да көптеген ауруларды емдеуде және алдын алуда тиімділігін дәлелденді. Пробиотиктердің негізгі әсер ету механизмдері түсіндірілді. Ішектің денсаулығын жақсарту үшін пробиотиктерді қолдану көптеген жылдар бойы ұсынылып келеді. Пробиотиктер дәстүрлі түрде өміршең микроорганизмдер ретінде анықталады, оларды ішке қабылданған кезде белгілі бір патологиялық жағдайлардың алдын алуға және емдеуге пайдалы әсер етеді. Мақалада ішек инфекцияларын және басқа ауруларды емдеу үшін пробиотиктерді қолданудың орындылығын талдайды. Пробиотиктердің қасиеттері пробиотиктерді имунотропты агент ретінде сипаттайтын және оларды басқа имностимуляторлық, имномодуляциялық препараттардан ажырататын ішек инфекцияларын емдеудің дәлелденген қабілетімен сипатталады.

Кілтті сөздер: пробиотиктер, микрофлора, ішек инфекциялары.

МРНТИ :76.03.43, 34.27.51

А.Д. МАСИРБАЕВА¹, С.Д. ЖАНТЛЕСОВА¹, М.Б. ЕРДЕНБЕКОВА¹,
Т. ДООЛОТКЕЛЬДИЕВА², А.К. САДАНОВ¹, Б.Б. БАЙМАХАНОВА¹,
И.А. РАТНИКОВА¹, С.Э. ОРАЗЫМБЕТ¹, Е.Ж. ШОРАБАЕВ¹

¹Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан

²Кыргызко-Турецкий Университет Манас, Бишкек, Кыргызстан

*e-mail: masirbaeva.aigerim@mail.ru

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

doi:10.53729/MV-AS.2024.01.07

Аннотация

Многочисленные исследования доказали эффективность пробиотиков в лечении и профилактике кишечных инфекций и многих других заболеваний. Выявлены основные механизмы действия пробиотиков. Использование пробиотиков для улучшения здоровья кишечника предлагалось уже много лет. Пробиотики традиционно определяются как жизнеспособные микроорганизмы, которые при приеме внутрь оказывают благоприятное воздействие на профилактику и лечение конкретных патологических состояний. В обзоре анализируется целесообразность применения пробиотиков для лечения кишечных инфекций и других заболеваний. Описываются свойства пробиотиков с доказанной способностью лечения кишечных инфекций, которые характеризуют пробиотики как имунотропные средства и отличаю их от других имностимулирующих, имномодулирующих препаратов.

Ключевые слова: пробиотики, микрофлора, кишечные инфекции.

Пробиотики определяются как живые микроорганизмы, которые при применении оказывают очевидную пользу для здоровья макроорганизма или предотвращают определенные болезненные состояния [1]. Использование пробиотиков должно основываться на тщательно проведенных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Воспаления и инфекции в организме человека часто

сопровожаются дисбалансом кишечной микрофлоры, что может вызывать хронические воспалительные процессы и дисфункции кишечного барьера. Пробиотические бактерии могут противодействовать воспалительному процессу, стабилизируя микробную среду кишечника и нормальное функционирование эпителиального барьера кишечника, а также усиливая деградацию энтеральных антигенов и изменяя их иммуногенность. Другим объяснением эффекта стабилизации кишечника с помощью пробиотиков может быть улучшение иммунологического барьера кишечника. Таким образом, модификация кишечной флоры с целью увеличения преобладания специфических непатогенных бактерий и, таким образом, изменения кишечной среды может быть использована в качестве альтернативы для достижения профилактических или терапевтических эффектов при кишечных инфекционных воспалительных состояниях [2].

Различные виды микроорганизмов оказывают неодинаковое воздействие на желудочно-кишечную систему, в первую очередь, из-за их индивидуальной способности прикрепляться и взаимодействовать с эпителиальными и иммунными клетками кишечника. Следовательно, исследования по подбору пробиотических микроорганизмов должны быть видоспецифичны. В настоящее время установлены критерии для отбора микроорганизмов, входящих в состав пробиотиков (рисунок 1) [3].

К наиболее тщательно изученным пробиотическим микроорганизмам относятся определенные виды лактобактерий, бифидобактерий, стрептококков и дрожжей *Saccharomyces*. Пробиотики можно принимать либо периодически по конкретным терапевтическим или профилактическим показаниям, либо регулярно, на ежедневной основе, в зависимости от окружающей среды и желаемого результата. Они могут назначаться в качестве лекарственного средства или пищевой добавки, а также могут быть включены в состав пищевых продуктов, таких как йогурт или сыр.



Рисунок 1- Критерии отбора пробиотических микроорганизмов

Ранее главными условиями применения пробиотиков считались непатогенность и нетоксичность микроорганизмов, а также обеспечение штаммам благоприятных условий в организме для обработки пищевых продуктов. В дальнейшем критерии отбора были пересмотрены и расширены. В настоящее время для того, чтобы включить здоровую микрофлору кишечника или слизистых оболочек человека в качестве основного источника новых пробиотических штаммов также необходимы выживаемость в

кишечнике, сохранение стабильности состава и жизнедеятельности, стабильность кислоты и желчи.

Применение пробиотиков дополнено понятием пребиотиков. В большинстве своем используемые пребиотики - это углеводные субстраты, обладающие способностью стимулировать и активизировать компоненты нормальной микрофлоры кишечника, что оказывает благотворное влияние на здоровье макроорганизма путем изменения свойств нормальной микрофлоры.

Наиболее тщательно изученными показаниями к применению пробиотиков являются лечение или профилактика желудочно-кишечных инфекций. К ним относятся вирусный энтерит, некоторые формы бактериального энтероколита, диарея, вызванная *Clostridium difficile*, бактериальная токсигенная диарея, лямблиоз и неспецифические или гетерогенные инфекции, такие как диарея путешественников и диарея, связанная с синдромом приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) [5].

В нескольких исследованиях было показано, что *Lactobacillus* GG (LGG) сокращает продолжительность и тяжесть вирусных диарейных заболеваний [6,7].

Было обнаружено, что *Bifidobacterium longum* и *Streptococcus thermophiles* снижают частоту госпитальной диареи при добавлении в детское питание в условиях стационара [8]. В этом исследовании LGG назначались детям в начале диарейного заболевания, что приводило к более короткой продолжительности диареи, меньшей вероятности длительного течения и более быстрой выписке из больницы [9].

В исследованиях Matsuzaki T. et al. показано, что *Lactobacillus casei* Shirota, впервые изученная в Японии и обнаруженная в йогуртовом напитке Yakult, сокращает продолжительность ротавирусной диареи при приеме вместе со стандартными лекарственными средствами [10]. *Lactobacillus casei* Shirota также прошла тестирование *in vitro* и на животных на аллергические реакции и диабет. Однако это единственный пробиотик, который продемонстрировал клинические доказательства в предотвращении рецидива опухолевого образования в ходе исследования рака матки и поверхностного мочевого пузыря на людях [11]. Были и другие предположения о том, что пробиотики обладают механизмом снижения риска развития рака. Это было продемонстрировано исследованием, показавшим, что введение LGG ингибирует бактериальные ферменты, такие как глюкуронидаза, которая участвует в синтезе канцерогенов толстой кишки [12]. Пробиотики также, по-видимому, эффективны в профилактике вирусной диареи. Уровень диарейных заболеваний в детских садах снизился в исследованиях как в Финляндии, так и Бразилии, когда детям регулярно вводили LGG [13]. А Перуанское исследование продемонстрировало снижение частоты диарейных заболеваний у малышей, находящихся на домашнем искусственном вскармливании, тогда как у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, этот эффект не наблюдался [14].

Ранее было доказано, что *Saccharomyces boulardii* эффективен при лечении острой диареи у взрослых и при добавлении в раствор для пероральной регидратации для детей [15]. Он также использовался для лечения инфекционной диареи, связанной со СПИДом [16]. Совсем недавно было выявлено, что *L. reuteri* и *L. acidophilus* уменьшают выделение ооцистов *Cryptosporidium parvum* из кишечника у мышей с иммунодефицитом [17]. LGG представляется относительно неэффективным при лечении бактериальной диареи; однако Sepp et al. [18] продемонстрировали некоторую эффективность при лечении детей с шигеллезом по сравнению с лечением с помощью триметоприм-сульфаметоксазола. Показано дозозависимое воздействие *Lactobacillus reuteri* на ротавирусные диарейные заболевания. С этой бактерией были проведены другие исследования на животных по изучению кишечных инфекций, воспаления и иммунного ответа, но конкретные штаммы не были идентифицированы, что затрудняет оценку достоверности результатов для здоровья человека. Было показано, что *Saccharomyces boulardii* весьма эффективен при лечении диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, в ряде крупных хорошо контролируемых клинических исследований [19]. LGG, по-видимому, обладает

сопоставимыми эффектами, хотя на данный момент исследования являются предварительными [20].

Lactobacillus GG снижал риск диареи у детей примерно на 75%, связанной с приемом антибиотиков, в двух отдельных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в Соединенных Штатах Америки [21]. Профилактические преимущества в этих исследованиях были поразительными, особенно у детей, получавших бета-лактамы антибиотиков, такие как амоксициллин. *Saccharomyces boulardii* также продемонстрировал благоприятный эффект в профилактике диареи, связанной с антибиотиками, у взрослых [22]. Показано, что как *S. boulardii*, так и LGG, значительно снижают риск развития диареи у взрослых, примерно на 50% [23].

Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта изучены в гораздо меньшей степени, но, по-видимому, являются потенциальными кандидатами для пробиотической терапии. Очевидным является идиопатическое воспалительное заболевание кишечника, то есть болезнь Крона или язвенный колит. В исследованиях Madsen KL et al. установлено, что *Lactobacillus reuteri* нормализует вид лактобацилл толстой кишки у мышей с дефицитом гена интерлейкина-10, уменьшая количество транслоцированных бактерий и предотвращая колит [24].

Обнаружено, что *Lactobacillus plantarum* 299v уменьшает выраженность воспалительных изменений в кишечнике у экспериментальных животных после введения метотрексата [25]. Эти исследования на животных и отдельные сообщения о пользе некоторых пробиотиков, включая *L. plantarum* 299v и LGG, привели к разработке клинических протоколов [26].

Нормальная микрофлора кишечника является метаболически активным, но пока еще не до конца исследованным, центром защиты организма. Формирование нормальной флоры обеспечивает хозяину наиболее серьезную антигенную нагрузку с сильным стимулирующим эффектом для созревания лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником. Хотя бактерии распределены по всему кишечнику, основная концентрация микроорганизмов и метаболическая активность обнаруживаются в толстом кишечнике [27]. Известно, что в ротовой полости обитает сложная микрофлора, состоящая из факультативных и строгих анаэробов, включая стрептококки, бактероиды, лактобациллы и дрожжи. Верхние отделы кишечника (желудок, двенадцатиперстная кишка и тонкая кишка) имеют разреженную микрофлору с содержанием до 10^5 колониеобразующих единиц/мл.

Микробная колонизация начинается сразу после рождения [27]. Вагинальная и кишечная флора матери является источником бактерий, колонизирующих кишечник новорожденного. Колонизация также определяется контактом с окружающей средой. На этой стадии доминирующими штаммами являются факультативные анаэробы, такие как энтеробактерии, кишечная палочка и лактобациллы. Диета может оказывать существенное влияние на состав и активность микрофлоры кишечника. Считается, что у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, естественным образом преобладают бифидобактерии, в то время как младенцы, находящиеся на искусственном вскармливании, имеют более сложный профиль микрофлоры, сходный со взрослой, с энтеробактериями, лактобациллами, бактероидами, клостридиями, бифидобактериями и стрептококками [28]. После отлучения от груди состав микрофлоры постепенно меняется, становясь похожим на состав микрофлоры взрослого человека.

Желудочно-кишечный барьер контролирует транспорт антигенов в кишечнике. Целостность защиты слизистой оболочки кишечника зависит от ряда факторов как в просвете кишечника, так и в слизистой оболочке. Как правило, эти факторы ограничивают колонизацию патогенами, устраняют чужеродные антигены, проникшие в слизистую оболочку, и регулируют антиген специфические иммунные реакции [29]. Чтобы вызвать инфекцию или воспаление, антиген должен обойти защитные механизмы кишечника.

Большинство встречающихся антигенов уже перерабатываются при контакте с поверхностью слизистой оболочки. Протеазы кишечных бактерий разрушают антигенную структуру, что является важным шагом во внедрении чувствительности к пищевым антигенам. Регуляторные процессы в иммунном ответе кишечника происходят в различных лимфоидных компартментах кишечника: брыжеечных лимфатических узлах, пейеровых бляшках, изолированных лимфатических фолликулах и изолированных Т-лимфоцитах в эпителии и собственной пластинке, а также в секреторных участках. Секреторный IgA антитела в кишечнике являются частью общей иммунной системы слизистых оболочек, которая включает дыхательные пути, слезные, слюнные и молочные железы. Следовательно, иммунный ответ, инициируемый в лимфоидной ткани, связанной с кишечником, может влиять на иммунные реакции на других поверхностях слизистой оболочки. Пероральная толерантность заключается в иммунологической гипореактивности к антигенам, встречающимся кишечным путем, что является отличительным признаком иммунной регуляции кишечника [30]. Считается, что механизмы пероральной толерантности применимы не только к пищевым антигенам, но и к местной микрофлоре. Толерантность опосредуется подавлением реакции лимфоцитов и клональной делецией и/или анергией на периферии. Были идентифицированы две специфические популяции регуляторных лимфоцитов: регуляторные Т-лимфоциты и Т-хелперные клетки [27]. Они функционируют путем выработки супрессивных цитокинов, включая интерлейкин 10 и трансформирующий фактор роста. Было высказано предположение, что одним из основных механизмов, с помощью которого лимфоидная ткань, связанная с кишечником, поддерживает гомеостаз, является локальная регуляция цитокинами. Этот гомеостаз позволяет поддерживать толерантность к массивному воздействию антигенов, с которым сталкивается кишечный тракт: пероральная толерантность к пищевым антигенам и здоровые взаимодействия между резидентной микрофлорой кишечника и эпителием. Гомеостаз требует эффективных барьерных функций кишечника и целостности эпителия [31].

Демонстрация того, что в отсутствие кишечной микрофлоры транспорт антигенов усиливается, указывает на то, что кишечная микрофлора является важным компонентом защитного барьера кишечника. Первоначальное формирование состава кишечной микрофлоры считается ключевым фактором, определяющим развитие нормальных барьерных функций кишечника [32]. Влияя на развитие ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани в раннем возрасте, микрофлора кишечника направляет регуляцию системного и местного иммунного ответа, включая гипореактивность к антигенам, полученным из микроорганизмов, и пищевым продуктам.

Роль кишечной микрофлоры в индукции толерантности к пероральному введению антигенов была исследована у подопытных мышей, лишенных естественной микрофлоры. В отличие от контрольных животных, у этих особей снижалась склонность к системному иммунному ответу, например выработке антител IgE, при пероральном введении антигена. Снижение переносимости при приеме внутрь было результатом отсутствия кишечной флоры. Отклоняющийся IgE-ответ можно было скорректировать путем восстановления микрофлоры на неонатальном этапе, но не в более позднем возрасте [33]. Колонизация была связана с созреванием гуморальных иммунных механизмов, особенно циркулирующих клетки, секретирующие IgA и IgM, что отражает зависимость регуляции иммунного ответа слизистой оболочки от нормальной микрофлоры кишечника. [34].

При некоторых воспалительных состояниях, связанных с кишечником, нарушается взаимодействие здорового хозяина с микробами, и воспаление сопровождается дисбалансом кишечной микрофлоры таким образом, что резидентные бактерии могут индуцировать иммунный ответ.

Дюшман и его коллеги [35] показали, что здоровые люди толерантны к своей собственной микрофлоре, и что такая толерантность нарушается у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Сообщается об изменении микрофлоры

кишечника у пациентов с ревматоидным артритом и аллергическими заболеваниями, подразумевается, что нормальная микрофлора кишечника представляет собой экосистему, реагирующую на воспаление в кишечнике и других частях человеческого организма.

Предварительные данные исследований на людях указывают на зависимость от микрофлоры кишечника и нарушения регуляции иммунного ответа на их антигенные структуры в развитии воспалительных состояний, связанных с кишечником, начиная от аллергии и заканчивая аутоиммунными и воспалительными заболеваниями [36].

Модификация микрофлоры кишечника является относительно новым методом лечения желудочно-кишечных расстройств. Пробиотическая терапия с доказанным воздействием на здоровье является новым подходом. Прием большого количества жизнеспособных бактерий требует гарантии безопасности. Применяемые в настоящее время пробиотики оценены как безопасные для использования в ферментированных пищевых продуктах, но в целом оценка безопасности микробиологических пищевых добавок разработана недостаточно хорошо [37].

Некоторые исследования предполагают, что кишечник является источником заболеваний, вызываемых бактериями, обычно обитающими в просвете кишечника, но иногда транслоцирующими через кишечный эпителий [38]. Поскольку для использования в качестве пробиотиков было отобрано больше адгезивных штаммов, способность выживать в желудочных условиях и прилипать к кишечному эпителию может повлечь за собой риск транслокации. Транслокация может усиливаться из-за дисфункции кишечного барьера, вызванной воспалением. Однако эффективные пробиотики могут обладать свойствами, которые противодействуют повреждению эпителия и, следовательно, снижают риск транслокации.

Приемлемым источником является нормальная микрофлора кишечника здорового человека. Пробиотики отбираются из представителей нормальной здоровой микрофлоры кишечника, большинство из которых принадлежат к лактобактериям или бифидобактериям. Бифидобактерии и молочнокислые бактерии редко вызывают заболевания в результате транслокации, и их показатели безопасности в кисломолочных продуктах, овощах и злаках превосходны. Их естественное присутствие на всех поверхностях слизистых оболочек человека также свидетельствует об их безопасности.

Пробиотики предоставляют широкие возможности для лечения желудочно-кишечных заболеваний. Хотя количество изученных пробиотических микроорганизмов еще невелико, исследования в этом направлении активно проводятся, и вполне вероятно, что скоро будет открыто много новых пробиотиков с различными терапевтическими преимуществами. Очевидно, что их использование должно регулироваться тщательно проведенными двойными слепыми плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями на конкретных видах организмов.

По мере совершенствования знаний о пробиотиках необходимо уделять больше внимания правильному обеспечению доставки живых организмов, специфичных для конкретного вида.

Недавние исследования расширили определение пробиотиков, поскольку было показано, что генетически модифицированные микробы и нежизнеспособные микробы могут в равной степени обладать таким потенциалом. Однако нормализация свойств несбалансированной местной микрофлоры специфическими штаммами здоровой микрофлоры кишечника является обоснованием пробиотической терапии. Было показано, что пероральное введение пробиотиков способствует укреплению различных линий защиты кишечника: иммунную изоляцию, иммунную элиминацию и иммунную регуляцию. Пробиотики также стимулируют неспецифическую резистентность организма к микробным патогенам и, таким образом, помогают в их уничтожении. Применение пробиотиков в настоящее время заключается в снижении риска заболеваний, связанных с дисфункцией кишечного барьера. Пробиотические свойства штаммов различаются; разные бактерии или их модификации, а также компоненты имеют определенные участки

прилипания, иммунологические эффекты и различное действие на здоровую и воспаленную слизистую оболочку. В будущем такие специфические свойства пробиотиков могут быть использованы при разработке профилактических и терапевтических мероприятий, характерных для конкретных заболеваний.

Финансирование

Работа выполнена в рамках программно-целевого финансирования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИРН BR21882248 «Разработка и организация производства оригинальных отечественных лекарственных средств по стандартам GMP» (2023-2025 гг.).

Литература:

- 1 Vanderhoof J.A. (ed) Probiotics, Prebiotics and Child Health: Where are We Going? *Journal of International Medical Research*, 2000, 95 : 1–27 (doi.org/10.1177/147323000403200201)
- 2 Kaila M., Isolauri E., Sepp E., et al. Fecal recovery of a human *Lactobacillus* strain (ATCC 53103) during dietary therapy of rotavirus diarrhea in infants. *Bioscience Microflora* 1998 V 17(2), 149-151. (jstage.jst.go.jp/article/bifidus1996/17/2/17_2_149/_pdf/-char/ja)
- 3 Rautanen T., Isolauri E., Vesikari T. Management of acute diarrhea with low osmolarity oral rehydration solutions and *Lactobacillus* GG. *Arch Dis Child*. 1998 Aug; 79(2):157-60. (doi:10.1136/ad.79.2.157)
- 4 Ya-Ting Li, Hong Xu, Jian-Zhong Ye, Wen-Rui Wu, Ding Shi, Dai-Qiong Fang, Yang Liu, Lan-Juan Li Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in treatment of acute pediatric diarrhea: A systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* . 2019 Sep 7;25(33):4999-5016. (doi:10.3748/wjg.v25.i33.4999.)
- 5 Oberhelman R.A., Gilman R.H., Sheen P., et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* . 1999 Jan;134(1):15-20. (doi 10.1016/s0022-3476(99)70366-5)
- 6 Vanderhoof J.A. Probiotics and intestinal inflammatory disorders in infants and children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2000 Feb 30 2:34-8 (doi: 10.1097/00005176-200000002-00006)
- 7 Guandalini S. Probiotics in the treatment of diarrheal disease in children. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2011 November/December, 45:149-153 (doi.org/10.1097/mcg.0b013e3182257e98)
- 8 Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994, 344:1046–1049. (doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91708-6)
- 9 Guandalini S., Pensabene L., Zikri M.A., et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 30(1): 54-60,. (doi.org/10.1097/00005176-200001000-00018)
- 10 Matsuzaki T. Immunomodulation by treatment with *Lactobacillus casei* strain Shirota. *International Journal of Food Microbiology* 1998 May 26, V 41(2):133-140 (doi.org/10.1016/s0168-1605(98)00046-4)
- 11 Aso Y., Akaza I.I., Kotake T., et al. Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a doubleblind trial. *The BLP Study Group. Eur Urol* 1995, 27:104–109. (doi.org/10.1159/000475138)
- 12 Goldin B.R., Gualtieri L.J., Moore R.P. The effect of *Lactobacillus* GG on the initiation and promotion of DMH-induced intestinal tumors in the rat. *Nutr Cancer* 1996, 25:97–204. (doi.org/10.1080/01635589609514442)
- 13 Hatakka K., Savilahti E., Saxelin M., et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001; 322 (doi.org/10.1136/bmj.322.7298.1327)
- 14 Sheen P., Oberhelman R.A., Gilman R.H., et al. Short report: a placebocontrolled study of *Lactobacillus* GG colonization in one- to three-year-old Peruvian children. *Am J Trop Med Hyg* 1995, 52:389–392. (doi.org/10.4269/ajtmh.1995.52.389)
- 15 Chapoy P. Treatment of acute infantile diarrhea: Controlled trial of *Saccharomyces boulardii*. *Ann Pediatr (Paris)* 1985, 32:561–563. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3896108/)
- 16 Saint-Marc T., Blehaut H., Touraine J.L. AIDS-related diarrhea: a double blind trial of *Saccharomyces boulardii*. *Semaine Des Hopitaux* 1995, 71:735–741. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11362510/)
- 17 Alak J.I., Wolf B.W., Mdurvwa E.G., et al. Supplementation of *Lactobacillus reuteri* or *L. acidophilus* reduced intestinal shedding of *cryptosporidium parvum* oocysts in immunodeficient C57BL/6 mice. *Cell Mol Biol* 1999, 45:855–863. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10541481/)

- 18 B. R. Goldin and S. L. Gorbach Developing Probiotics as Food and Drugs: Scientific and Regulatory Challenges. *Oxford University Press* Feb. 1, 2008, V46(2) 96-100 ([jstor.org/stable/40307433](https://www.jstor.org/stable/40307433))
- 19 McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., et al. A randomized placebocontrolled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994, 271:1913–1918 ([dx.doi.org/10.1001/jama.271.24.1913](https://doi.org/10.1001/jama.271.24.1913))
- 20 Gorbach S.L., Chang T-W, Goldin G. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus* GG. *Lancet* 1987, 2:1519. ([doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)92646-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)92646-8))
- 21 Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., et al.: *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *The Journal of Pediatrics* 1999, 135:564–568. ([doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70053-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70053-3))
- 22 McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., et al.: Prevention of β -lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 1995, 90:439–448. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7872284)
- 23 Kollaritsch H.H., Kremsner P., Wiedermann G., et al.: Prevention of traveler's diarrhea: comparison of different non-antibiotic preparations. *Trav Med Int* 1989, 9–17. (epistemonikos.org/en/documents/48dcb727175962d03a2d93c03aaac160633c6e3a)
- 24 Madsen K.L., Doyle J.S., Jewell L.D., et al.: *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999, 116:1107–1114. ([doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70013-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70013-2))
- 25 Pedone C.A., Bernabeu A.O., Postaire E.R., et al. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhea in children attending day care centers. *Int J Clin Pract* 1999, 53:179–184. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10665128/)
- 26 Di Benedetto L.; Raia V.; Pastore A.; Albano F.; Spagnuolo M.; De Vizia B.; Guarino A. *Lactobacillus casei* strain GG and adjunctive treatment to children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 1998, 26:542. (journals.lww.com/jpgn/fulltext/1998/05000/lactobacillus_casei_strain_gg_as_adjunctive.33.aspx)
- 27 Бенно Ю., Мицуока Т. Развитие микрофлоры кишечника у человека и животных. *Русский Медицинский Журнал «РМЖ»* 1986; 5:13-25. (rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Znachenie_probiotikov_i_prebiotikov_v_reguljacii_kishechnoy_mikroflory/)
- 28 Н.И. Урсова. Пробиотические штаммы лактобацилл как фактор комплексной терапии и профилактики разных состояний и заболеваний у детей. *Фарматека* 2014; 11: 61-7. (pharmateca.ru/ru/archive/article/29823)
- 29 Метельский С.Т. Изучение пищеварения и всасывания в клинике. *Поликлиника* 2014 1 3-9. (elibrary.ru/item.asp?id=21631534)
- 30 Вайнер Х.Л., Ван Рис Е.П. Толерантность слизистой оболочки. *Иммунолептик* 1999;69:3–4. (ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1867676/pdf/v050pii54.pdf)
- 31 Tynkkynen S, Singh K, Varmanen P: Vancomycin resistance factor in *Lactobacillus rhamnosus* GG in relation to enterococcal Vancomycin resistance (van) genes. *Int J Food Microbiol* 1998, 41:195–204. ([doi.org/10.1016/s0168-1605\(98\)00051-8](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(98)00051-8))
- 32 Хупер Л.В., Вонг М.Х., Телин А. и др. Молекулярный анализ взаимоотношений комменсальных микроорганизмов-хозяев в кишечнике. *Наука* 2001;291:881–4. (doi.org/10.1126/science.291.5505.881)
- 33 Naidu A.S., Bidlack W.R., Clemens R.A.: Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit Rev Food Sci Nutr* 1999, 38:13–126. (doi.org/10.1080/10408699991279187)
- 34 Гренлунд М.М., Лехтонен О.П., Эерола Е. и др. Нарушения кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021. 9(2): 24-32. (<https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-24-32>)
- 35 Дюшман Р., Кайзер И., Герман Э. и др. Толерантность существует к резидентной кишечной флоре, но нарушается при активном воспалении кишечника заболевание (ВЗК). *Клинический опыт Immunol* 1995; 102: 448-55. (doi.org/10.1111/j.1365-2249.1995.tb03836.x)
- 36 Kaila M., Isolauri E., Soppi E., et al. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992, 32:141–144. (doi.org/10.1203/00006450-199208000-00002)
- 37 Jung L.K. *Lactobacillus* GG augments the immune response to typhoid vaccination: a double-blinded, placebo-controlled study. *FASEB J* 1999, 13: A872. (eurekamag.com/research/035/205/035205630.php)
- 38 MacFie J., O'Boyle C., Mitchell C., et al. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut* 1999;45:223–8 (doi.org/10.1136/gut.45.2.223)